

Reumatoidalne zapalenie stawów

Rheumatoid arthritis

Piotr Głuszko¹, Anna Filipowicz-Sosnowska², Witold Tłustochowicz³

¹Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Konsultant w Instytucie Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, leki modyfikujące przebieg choroby, glikokortykosteroidy, remisja, mała aktywność choroby.

Key words: rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, remission, low disease activity.

Streszczenie

Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) zostały opracowane na podstawie ostatnich rekomendacji Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (*American College of Rheumatology – ACR*) i Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*European League Against Rheumatism – EULAR*). Podkreślają znaczenie: wczesnej diagnozy, wczesnego rozpoczęcia leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), stosowania strategii leczenia do celu (remisja lub mała aktywność choroby) w optymalizacji leczenia chorych na RZS oraz określają sposób postępowania w celu utrzymania remisji (ryc. 1, tab. I–IV).

Summary

Recommendations for diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (RA) were elaborated on the basis of recently published recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR). They call attention to the importance of early diagnosis, early treatment with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), tight control of disease activity, and treatment to target (remission or low disease activity) in the optimisation of the management of RA, and indicate methods to obtain longitudinal remission (Fig. 1, Tables I–IV).

Definicja

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem przeważnie symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od występowania lub nieobecności w surowicy autoprzeciwciał: czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor – RF*) w klasie IgM i/lub przeciwciał przeciw cytrulinowanemu peptydowi (ACPA), wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby.

Rozpoznanie

Rozpoznanie RZS ustala się obecnie zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (*American College of Rheumatology – ACR*) i Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*European League Against Rheumatism – EULAR*) z 2010 r. [1], które zostały opracowane przez grupę ekspertów w celu identyfikacji chorych na RZS we wczesnej fazie choroby, jak również wytonienia chorych z przewlekłą, erozyjną chorobą i złą prognozą (tab. I). Kryteria zawierają 4 domeny: liczba i rodzaj zajętych stawów, testy serologiczne (RF i/lub ACPA), wskaźniki ostrej fazy – OB i/lub białko C-re-

Adres do korespondencji:

prof. nadzw., dr hab. med. Piotr Głuszko, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 57, e-mail: piotr.gluszko@ir.ids.pl

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego i Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi z 2010 roku dotyczące reumatoidalnego zapalenia stawów [1]

Table I. ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis [1]

| | |
|--|---|
| Dotyczą populacji chorych z pewnym zapaleniem błony maziowej (obrzęk) w co najmniej jednym stawie, które nie może być lepiej uzasadnione przez inną chorobę. | |
| Klasyfikacja pacjentów: dodać wyniki z punktów A–D. Uzyskanie $\geq 6/10$ jest warunkiem zaklasyfikowania chorego jako posiadającego pewne rozpoznanie RZS. W ocenie stawów należy uwzględnić tylko wynik najwyższy. | |
| A. Zajęcie stawów | |
| • 1 duży staw* | 0 |
| • 2–10 dużych stawów | 1 |
| • 1–3 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)** | 2 |
| • 4–10 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów) | 3 |
| • > 10 stawów (zajęty co najmniej jeden mały staw)**** | 5 |
| B. Testy serologiczne (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji) | |
| • ujemne RF i ACPA | 0 |
| • dodatnie w niskim mianie RF lub ACPA | 2 |
| • dodatnie w wysokim mianie RF lub ACPA | 3 |
| C. Wskaźniki ostrej fazy (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji) | |
| • prawidłowe wartości CRP i OB | 0 |
| • nieprawidłowe wartości CRP i OB | 1 |
| D. Czas trwania objawów | |
| • < 6 tygodni | 0 |
| • ≥ 6 tygodni | 1 |

RF – czynnik reumatoidalny (rheumatoid factor), ACPA – przeciwciała przeciw cytrulinowanemu peptydowi, CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein), OB – odczyn Biernackiego

Ad A. Zajęcie stawu oznacza obrzęk lub tkliwość w trakcie badania, ocena kliniczna może być potwierdzona wykazaniem zapalenia błony maziowej za pomocą badań obrazowych [np. ultrasonografii (USG), rezonansu magnetycznego (RM)];

* Duże stawy: barkowe, łokciowe, biodrowe, kolanowe, skokowe.

** Małe stawy: śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, międzypaliczkowy staw kciuka, nadgarstkowy.

*** Nie dotyczy stawów: międzypaliczkowych dalszych, śródrečno-paliczkowego kciuka, śródstopno-paliczkowego palucha oraz stawów ze świeżym urazem, który może być przyczyną dolegliwości.

**** W kategorii > 10 stawów mogą być uwzględnione takie stawy, jak skroniowo-zuchwowe, mostkowo-obojczykowe, barkowo-obojczykowe i inne, w których zajęcie przez proces reumatoidalny wydaje się uzasadnione.

Ad B. Miana autooprzeciwciał: „niskie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy najwyżej trzykrotnie, „wysokie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy ponadtrzykrotnie. Jeśli dostępny jest tylko test jakościowy i jest dodatni, może być interpretowany tylko jako „niskie miano”.

Ad D. Czas trwania objawów oceniany jest na podstawie wywiadu z chorym i dotyczy wyłącznie stawów zajętych w czasie badania.

Kryteria są ukierunkowane na chorych ze świeżymi objawami. Chorzy z postacią nadżerkową typową dla RZS i uprzednio spełniający obecne kryteria powinni być klasyfikowani jako mający RZS. Chorzy z wieloletnią chorobą, również obecnie nieaktywną (leczoną lub nie), którzy na podstawie dostępnej dokumentacji spełniają te kryteria, powinni być klasyfikowani jako mający RZS. Chorzy, którzy aktualnie kryteriów nie spełniają, powinni być ponownie oceniani w przyszłości i po spełnieniu kryteriów mogą mieć rozpoznane RZS.

aktywne (C-reactive protein – CRP) i czas trwania objawów. Są to kryteria klasyfikacyjne, a nie diagnostyczne i przeznaczone są do stosowania przez reumatologów. Zgodnie z zaleceniami ACR/EULAR, lekarz podstawowej opieki przy podejrzeniu zapalenia stawów powinien skierować pacjenta do reumatologa. Kryteria mają skalę od 0 do 10 i są przeznaczone dla pacjentów ocenianych po raz pierwszy.

Zastosowanie kryteriów ACR/EULAR 2010:

- Kryteria dotyczą wyłącznie chorych z pewnym zapaleniem błony maziowej (obrzękiem) w co najmniej

jednym stawie, które nie może być lepiej uzasadnione przez inną chorobę.

- Pewne RZS rozpoznaje się, jeśli suma punktów wynosi ≥ 6 .
- Spełnienie punktacji ≥ 6 dotyczy danego punktu czasowego. Nie wiadomo, jaka jest przyszłość tych chorych w innym punkcie czasowym, zarówno w odniesieniu do objawów klinicznych, jak i aktywności choroby.
- Pacjenci z punktacją < 6 nie mogą być kwalifikowani jako chorzy na RZS, ale w późniejszym czasie mogą spełnić kryteria dla pewnego RZS.

- Oprócz zajęcia jednego małego stawu mogą być zajęte inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione jako małe lub duże (np. skroniowo-żuchwowy, barkowo-obojczykowy, mostkowo-obojczykowy itp.).
- Pacjenci z obecnością nadżerek stawowych i z długotrwałą chorobą, niezależnie od aktywności choroby, oraz chorzy już leczeni – lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), których stan poprawił się i którzy nie spełniają kryteriów ACR/EULAR 2010, mogą być kwalifikowani do grupy pewnego RZS.
- Część chorych z rozpoznaniem pewnego RZS, nawet w zaawansowanej postaci choroby, może nie spełnić kryteriów, co może być związane z terapią i wejściem w remisję.
- Negatywne wyniki testów serologicznych (RF i/lub ACPA) nie wykluczają rozpoznania RZS.
- Kryteria nie mają siły dyskryminacyjnej między wczesną postacią RZS a wczesnymi postaciami łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) i spondyloartropatiami.

Zakres badań do ustalenia rozpoznania:

- wywiad i badanie ogólnolekarskie,
- badanie układu ruchu z uwzględnieniem liczby i rodzaju zajętych stawów,
- badania serologiczne: RF w klasie IgM, ACPA,
- wskaźniki ostrej fazy OB i CRP,
- morfologia krwi z rozmazem,
- rentgenogram (RTG) zajętego/zajętych stawów.

Inne badania dodatkowe umożliwiające diagnostykę różnicową powinny być ukierunkowane na typ zapalenia stawów wynikający z wywiadu i badania klinicznego [2].

Postępowanie terapeutyczne

Leczenie RZS jest wielokierunkowe i obejmuje: farmakoterapię, kinezyterapię, fizjoterapię, terapię zajęciową, psychoterapię i edukację pacjenta.

W leczeniu farmakologicznym należy postępować zgodnie z ostatnimi rekomendacjami opracowanymi przez EULAR dotyczącymi stosowania syntetycznych oraz biologicznych LMPCh i glikokortykosteroidów (GKS) [3]. Zalecenia powstały na bazie dobrze udokumentowanych, systematycznych przeglądów piśmiennictwa, wykazujących m.in. korzyści ze stosowania metotreksatu (MTX) w dużych dawkach oraz modyfikujący wpływ GKS na przebieg choroby, szczególnie w połączeniu z tradycyjnymi LMPCh. Zalecenia podkreślają zmiany w strategiach terapeutycznych z uwzględnieniem czynników ekonomicznych, w tym: wczesne

kierowanie chorych do specjalisty, wczesne zastosowanie LMPCh, oraz ścisłą kontrolę aktywności choroby z szybką zmianą terapii w przypadku nieskuteczności dotychczasowej.

Celem leczenia jest remisja lub mała aktywność choroby, jeśli nie można uzyskać remisji, zwłaszcza u chorych z długotrwałym RZS. Cel terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu 3, a najpóźniej 6 miesięcy. Im wcześniej wdrożone jest skuteczne leczenie, tym większe są szanse na uzyskanie celu leczenia i poprawę rokowania (tzw. okno terapeutyczne), zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego [4].

Za remisję należy uznać stan, gdy (spełnione muszą być wszystkie warunki):

liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 (badaniem należy objąć także stawy kolanowe i stóp), liczba bolesnych stawów ≤ 1 (badaniem należy objąć także stawy kolanowe i stóp), stężenie CRP ≤ 1 mg/dl i ocena choroby przez pacjenta ≤ 1 (na skali 0–10) [5].

Można też zastosować skalę SDAI, a jej wartość powinna wynosić $\leq 3,3$ [suma z: 1) liczby obrzękniętych stawów liczonych z 28, 2) liczby bolesnych stawów z 28, 3) oceny choroby przez pacjenta na skali 0–10, 4) oceny choroby przez lekarza na skali 0–10, 5) stężenia CRP w mg/dl].

Wyniki na skali DAS28 $< 2,6$ lub DAS $< 1,6$ odpowiadają remisji, a DAS28 $\leq 3,2$ i DAS $\leq 2,4$ małej aktywności choroby (tab. II).

Rekomendacje EULAR 2010 zawierają 3 zasady ogólne oraz liczne zalecenia dotyczące leczenia RZS.

Zasady ogólne:

- Opiekę medyczną nad chorymi na RZS powinni sprawować przede wszystkim reumatolodzy. Jednak leczenie pacjentów z RZS powinno być prowadzone wspólnie z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej i innymi osobami z personelu medycznego w ramach postępowania wielodyscyplinarnego.
- Leczenie chorych na RZS powinno mieć na celu najlepszą opiekę i musi się opierać na wspólnej decyzji pacjenta i reumatologa.
- Reumatoidalne zapalenie stawów jest kosztowną chorobą pod względem kosztów medycznych i kosztów utraconej produktywności. Jedne i drugie koszty powinny być brane pod uwagę przez leczonego reumatologa.

Zalecenia

1. Leczenie syntetycznymi LMPCh należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS, ponieważ dzięki nim można uzyskać stan bardzo małej aktywności choroby lub remisję u istotnego odsetka pacjentów.

Tabela II. Ocena aktywności choroby u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (opracowanie własne autorów)

Table II. Disease activity assessment in RA patients (own work)

| Skala | Składowe | Interpretacja |
|--|--|---|
| DAS – oryginalna (<i>Disease Activity Score</i>) | ocena 56 bolesnych stawów i 44 obrzękniętych stawów; wyliczenie za pomocą kalkulatora lub wzoru: $0,53938\sqrt{(RAI)} + 0,06465 (LOS\ 44) + 0,330 \ln(OB) + 0,224$ | skala: 0–9,4 < 1,6 – remisja $\leq 2,4$ – aktywność mała > 2,4 i $\leq 3,7$ – aktywność umiarkowana > 3,7 – aktywność duża |
| DAS28 | ocena 28 stawów; wyliczenie za pomocą kalkulatora lub wzoru: $0,56\sqrt{(LBS\ 28)} + 0,28\sqrt{(LOB\ 28)} + 0,70 \ln(OB)1,08 + 0,16$ | skala: 0–9,4 < 2,6 – remisja $\leq 3,2$ – aktywność mała > 3,2 i $\leq 5,1$ – aktywność umiarkowana > 5,1 – aktywność duża, zmiana pod wpływem leczenia $\geq 1,2$ – odpowiedź dobra > 0,6 i < 1,2 – odpowiedź umiarkowana < 0,6 – brak odpowiedzi |
| SDAI (<i>Simplified Disease Activity Index</i>) | wzór: LOS + ogólna ocena aktywności choroby przez badającego (VAS) + ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (VAS) + CRP | skala: 0,1–86 $\leq 3,3$ – remisja ≤ 11 – aktywność mała > 11 i ≤ 26 – aktywność umiarkowana > 26 – aktywność duża |
| CDAI (<i>Clinical Disease Activity Index</i>) | jak SDAI bez CRP | skala: 0,1–76 $\leq 2,8$ – remisja ≤ 10 – aktywność mała > 10 i ≤ 22 – aktywność umiarkowana > 22 – aktywność duża |

RAI – wskaźnik stawowy Ritchiego, LOS – liczba obrzękniętych stawów, ln – logarytm naturalny, LBS – liczba bolesnych stawów, VAS – wizualna skala analogowa (visual analogue scale), CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein)

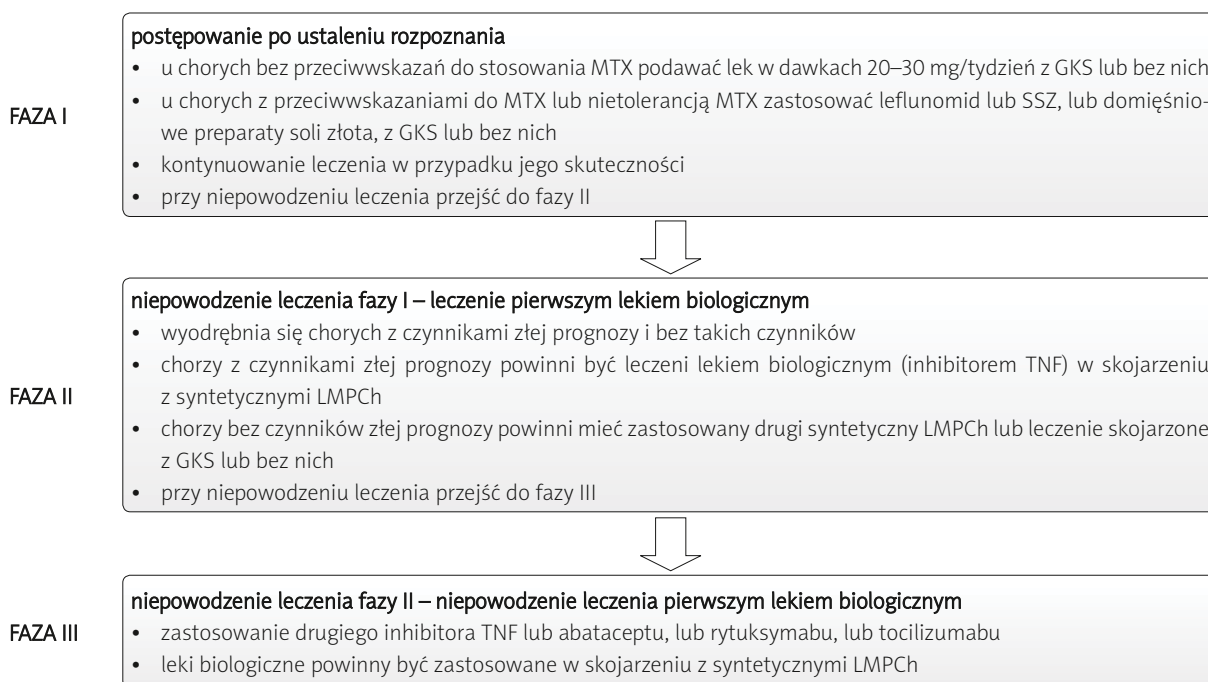
- Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji u każdego pacjenta, choć alternatywę może stanowić mała aktywność choroby, zwłaszcza u pacjentów z długotrwałym RZS. Leczenie powinno być intensyfikowane lub zmieniane na podstawie ścisłej kontroli aktywności choroby, podczas częstych wizyt kontrolnych.
- Metotreksat w dawce 20–30 mg, zależnej od skuteczności i tolerancji, powinien być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z aktywnym RZS. Metotreksat jest uważany za lek podstawowy w leczeniu RZS, zarówno ze względu na jego skuteczność w monoterapii, jak i zdolność do zwiększania skuteczności biologicznych LMPCh stosowanych w leczeniu skojarzonym, a także z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa w długim okresie [6].
- Jeżeli wystąpią przeciwwskazania do stosowania MTX, jego nieskuteczność lub nietolerancja, jako LMPCh pierwszego wyboru należy rozważyć leflunomid, sulfasalazynę (SSZ) lub sole złota w postaci wstrzyknięć domięśniowych. Leki przeciwmalaryczne mogą mieć pewną wartość u pacjentów z bardzo niewielkim nasileniem choroby, jak również u osób, u których występują przeciwwskazania do stosowania innych LMPCh.
- U chorych dotychczas nieleczonych LMPCh, niezależnie od stosowania GKS, można preferować monoterapię syntetycznym LMPCh, a nie terapię skojarzoną tymi lekami.
- Glikokortykosteroidy dodane w małej lub średniej dawce do monoterapii syntetycznym LMPCh (albo do terapii skojarzonej syntetycznymi LMPCh) przynoszą korzystne efekty modyfikujące chorobę. Zaobserwowano skuteczność dodania GKS w dawkach < 10 mg/dobę do LMPCh. Alternatywnie można rozważyć większe dawki GKS w krótkich odstępach czasu. Stosując GKS, należy rozważyć ich liczne działania niepożądane.
- Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty po zastosowaniu pierwszego LMPCh, a u pacjenta występują czynniki złej prognozy (wysokie miana autooprzeciw-

- ciał RF i/lub ACPA, duża aktywność choroby, wczesne nadżerki stawowe), należy rozważyć dodanie biologicznego LMPCh, jeśli te czynniki nie występują – zmianę dotychczas stosowanego syntetycznego LMPCh na inny lek z tej grupy. Można zastosować w skojarzeniu 2 (lub więcej) syntetyczne LMPCh.
8. U chorych, u których odpowiedź na leczenie MTX i/lub innymi syntetycznymi LMPCh w połączeniu z GKS albo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym LMPCh. Aby zwiększyć skuteczność, inhibitor czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF) powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX lub innym LMPCh, jeśli MTX jest przeciwwskazany. Adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii [7].
 9. Chorzy na RZS, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, powinni otrzymać inny inhibitor TNF lub abatacept, lub rytuksymab, lub tocilizumab.
 10. W przypadku opornego na leczenie, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych albo uprzednio wymienionych syntetycznych LMPCh można rozważyć zastosowanie azatiopryny lub cyklosporyny A (wyjątkowo cyklofosfamidu) w monoterapii bądź w skojarzeniu z niektórymi wyżej wymienionymi lekami. Należy jednak pamiętać o ich toksyczności.
11. Intensywne leczenie farmakologiczne należy rozważyć u każdego chorego, a szczególnie u chorych, u których występują czynniki złej prognozy.
 12. W wyborze terapii powinno się brać pod uwagę nie tylko aktywność choroby, ale także takie czynniki, jak progresja zmian strukturalnych, choroby towarzyszące i bezpieczeństwo leczenia.

Fazy leczenia

Zespół ekspertów przedstawił schemat postępowania terapeutycznego (ryc. 1), składający się z 3 faz:

- faza I obejmuje postępowanie po ustaleniu rozpoznania,
- faza II dotyczy chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w okresie początkowym; na tym etapie wyodrębnią się chorzy z czynnikami złej prognozy i bez takich czynników; chorzy z czynnikami złej prognozy powinni być leczeni lekami biologicznymi (inhibitorami TNF)



MTX – metotreksat, GKS – glikokortykosteroidy, SSZ – sulfasalazyna, TNF – czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor*), LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

Ryc. 1. Algorytm leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR 2010 (opracowanie własne autorów [wg 3]).

Fig. 1. Algorithm of treatment according to EULAR 2010 recommendations (own work acc. to [3]).

w skojarzeniu z syntetycznym LMPCh; u chorych, u których nie występują czynniki złej prognozy, powinno się zastosować drugi syntetyczny LMPCh lub leczenie skojarzone z dodaniem GKS lub bez GKS,

- faza III dotyczy chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia fazy II, w tym leczenie pierwszym lekiem biologicznym – u tych chorych zalecenia rekomendują zastosowanie drugiego inhibitora TNF lub abataceptu, lub rytuksymabu, lub tocilizumabu; w przypadku nieskuteczności leku stosowanego należy dokonać zamiany na inny dotychczas nieużywany; wymienione leki biologiczne powinny być zastosowane w skojarzeniu z syntetycznymi LMPCh.

Postępowanie po uzyskaniu remisji

Zespół ekspertów podkreśla, że obecnie nie ma udokumentowanych badań klinicznych dotyczących kontynuowania lub zakończenia leczenia u chorych, którzy uzyskali remisję. Po odstawieniu syntetycznych i/lub biologicznych LMPCh może nastąpić nawrót choroby

i ponowne uzyskanie remisji jest znacznie trudniejsze. Osiągnięcie remisji łączy się z kilkoma aspektami.

Pierwszy dotyczy czasu utrzymującej się remisji. Remisja powinna być utrwalona, tzn. powinna się utrzymywać kilka miesięcy, zanim rozważy się odstawienie syntetycznego i/lub biologicznego LMPCh. W opinii ekspertów, remisja utrwalona powinna wynosić 12 miesięcy. Przed odstawieniem LMPCh należy odstawić GKS. Jeśli nadal utrzymuje się remisja, można rozważyć odstawienie leku biologicznego i/lub syntetycznego. Lek biologiczny należy odstawiać stopniowo, zwiększając odstępy między dawkami lub zmniejszając dawki z jednoczesną kontynuacją stosowania syntetycznego LMPCh.

Po uzyskaniu długotrwałej remisji można podjąć próbę odstawienia lub zmniejszenia dawki syntetycznego LMPCh. Dotychczas nie ma badań klinicznych na temat odstawienia syntetycznego LMPCh u chorych, u których uzyskano długotrwałą remisję. Sposób odstawienia leku pozostaje w gestii pacjenta i lekarza. Konieczne są jednak dalsze badania poświęcone temu problemowi.

Tabela III. Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów [wg 7]

Table III. Synthetic DMARDs used in RA [acc. to 7]

| Lek | Dawkowanie | Stosowanie | Częstość wizyt kontrolnych | Badania kontrolne |
|-----------------------|---|--|--|--|
| MTX | <i>p.o.</i> ; 10–15 mg/tydzień w dawkach wzrastających do 20–30 mg/tydzień z suplementacją kwasu foliowego 5 mg/tydzień | monoterapia i leczenie skojarzone z innymi LMPCh | < 3 miesięcy *2–4 tygodnie 3–6 miesięcy *8–12 tygodni > 6 miesięcy *co 12 tygodni | OB, CRP, morfologia krwi, ALAT/AspAT, stężenie kreatyniny, ocena aktywności choroby (DAS, DAS28, SDAI, CDAI) |
| leflunomid | <i>p.o.</i> ; 100 mg/dobę przez 3 kolejne dni, następnie 20 mg/tydzień | jw. | < 3 miesięcy *2–4 tygodnie 3–6 miesięcy *8–12 tygodni, następnie co 3 miesiące | jw. |
| SSZ | <i>p.o.</i> ; 1 g 2 razy na dobę (maks. 3 g/dobę; dawki zwiększać stopniowo) | jw. | jw. | jw. |
| sole złota (Tauredon) | <i>i.m.</i> ; początkowo 10 mg/tydzień, następnie 25 mg/tydzień do 50 mg/tydzień, do łącznej dawki 1 g | jw. | jw. | jw. + badanie moczu przed każdym wstrzyknięciem |
| chlorochina | <i>p.o.</i> ; 250 mg 1 raz na dobę przez 5 dni w tygodniu | monoterapia lub leczenie skojarzone | 3–6 miesięcy | jw. + badanie okulistyczne co 6 miesięcy |
| hydroksychlorochina | <i>p.o.</i> ; 200 mg 1 raz dziennie | jw. | jw. | jw. |

*Opracowanie własne autorów [wg 7]

MTX – metotreksat, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby, OB – odczyn Biernackiego, CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein), ALAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, DAS – Disease Activity Score, SDAI – Simplified Disease Activity Index, CDAI – Clinical Disease Activity Index, SSZ – sulfasalazyna

Tabela IV. Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby zarejestrowane do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (opracowanie własne autorów [wg 7])**Table IV.** Biological DMARDs registered for RA treatment (own work acc. to [7])

| Lek | Dawkowanie | Stosowanie | Częstość wizyt kontrolnych | Badania kontrolne |
|---|--|---|----------------------------|--|
| inhibitory TNF | | | | |
| adalimumab | s.c.; 40 mg co drugi tydzień | leczenie skojarzone z MTX lub monoterapia | co 3 miesiące | OB, CRP, morfologia krwi, ALAT/AspAT, stężenie kreatyniny, ocena aktywności choroby (DAS, DAS28, SDAI, CDAI) |
| certolizumab pegol | s.c.; 400 mg w tygodniu 0., 2. i co 4 tygodnie | jw. | jw. | jw. |
| etanercept | s.c.; 50 mg 1 raz na tydzień | jw. | jw. | jw. |
| golimumab | s.c.; 50 mg 1 raz na miesiąc | jw. | jw. | jw. |
| infliksymbab | i.v.; 3 mg/kg m.c. w tygodniu: 0., 2., 6. i co 8 tygodni | leczenie skojarzone z MTX | jw. | jw. |
| leki biologiczne o innym mechanizmie działania | | | | |
| abatacept | i.v.; w dawce 10 mg/kg m.c. w tygodniu: 0., 2. i co 4 tygodnie | stosowany w leczeniu skojarzonym z MTX lub innymi syntetycznymi LMPCh | jw. | jw. + u kobiet zalecane jest wykonanie mammografii lub USG piersi (przed leczeniem) |
| rytuksymbab | i.v.; 1 puls = 2 wlewy 1000 mg w odstępach 14 dni | leczenie skojarzone z MTX; powtarzalność pulsów 6–9 miesięcy | jw. | jw. |
| tocilizumab | i.v.; co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg m.c. | stosowany w leczeniu skojarzonym z MTX i w monoterapii | jw. | jw. + profil lipidów |

TNF – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), MTX – metotreksat, OB – odczyn Biernackiego, CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein), ALAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, DAS – Disease Activity Score, SDAI – Simplified Disease Activity Index, CDAI – Clinical Disease Activity Index, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

Monitorowanie leczenia

Ocena chorego pod kątem skuteczności leczenia i działań niepożądanych leków jest istotna na każdym etapie leczenia, a szczególnie w początkowej fazie do czasu osiągnięcia remisji lub małej aktywności choroby. Wizyty kontrolne powinny się odbywać co 1–3 miesiące do czasu uzyskania remisji, następnie co 3–4 miesiące, jeśli jest ona stabilna.

Monitorowanie choroby obejmuje:

- ocenę działań niepożądanych stosowanych leków (zalecane badania i częstość ich wykonywania zestawiono w tabeli III i IV),
- ocenę aktywności choroby za pomocą dostępnych skal (tab. II),
- ocenę natężenia bólu za pomocą wizualnej skali analogowej (visual analogue scale – VAS),
- zbiorczą ocenę stanu zdrowia przez pacjenta i lekarza (VAS),

- wskaźniki laboratoryjne (OB, CRP),
- przydatna jest ocena niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ (Health Assessment Questionnaire) oraz ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (Short Form Health Survey),
- w przypadku wystąpienia zmian narządowych i/lub powikłań układowych (skóra, płuca, nerki, zapalenie naczyń, amyloidoza) należy postępować zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi diagnostyki i leczenia tych zmian.

Piśmiennictwo

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
2. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis:

- integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 15-24.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
 4. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637.
 5. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404-413.
 6. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-1093.
 7. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-784.